

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2002-243734
(P2002-243734A)

(43) 公開日 平成14年8月28日 (2002.8.28)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード (参考)
G 0 1 N 33/53		G 0 1 N 33/53	M 2 G 0 5 8
33/566		33/566	
35/08		35/08	A
37/00	1 0 1	37/00	1 0 1

審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願2001-37147 (P2001-37147)

(22) 出願日 平成13年2月14日 (2001.2.14)

(71) 出願人 000006792

理化学研究所
埼玉県和光市広沢2番1号

(71) 出願人 399014875

エス・ティ・リサーチ株式会社
東京都渋谷区広尾1-11-5-1403

(72) 発明者 山形 豊

埼玉県和光市広沢2番1号 理化学研究所
内

(74) 代理人 100072051

弁理士 杉村 興作 (外1名)

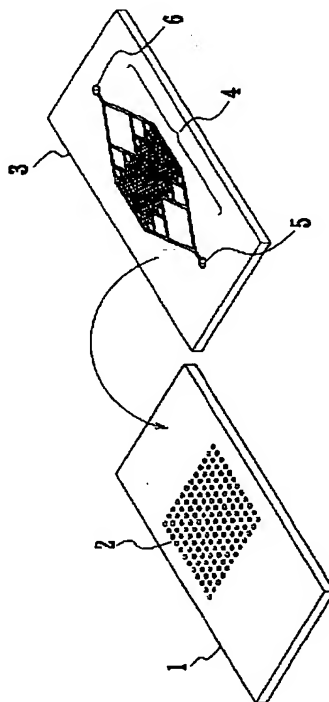
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マイクロチップ

(57) 【要約】

【課題】 蛋白質やDNAと他の化合物との結合の検出をマイクロチップ上で行った後、結合した化合物を回収しその同定を行えるような構造を持つ生体高分子マイクロチップを提供する。

【解決手段】 ブロックを、平坦な表面を互いに接合させた第1及び第2の基板を以って構成し、反応場、供給流路及び回収流路をこれらの基板の接合面に形成し、供給流路および回収流路を外部へ連通させる供給用開口及び回収用開口を形成したことを特徴とするマイクロチップを提供する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】 生体高分子をスポット状またはストリップ状に固定させた反応場と、

この反応場に連結され、反応場へ試料を供給する供給流路と、

前記反応場と連結し、反応場の少なくとも一部を通過した試料を回収する回収流路と、を有する反応系を形成したブロックを具えることを特徴とするマイクロチップ。

【請求項 2】 請求項 1 に記載のマイクロチップにおいて、

前記ブロックを、平坦な表面を互いに接合させた第 1 及び第 2 の基板を以て構成し、前記反応場、供給流路及び回収流路をこれらの基板の接合面に形成し、前記供給流路および回収流路を外部へ連通させる供給用開口及び回収用開口を形成したことを特徴とするマイクロチップ。

【請求項 3】 請求項 1 または 2 に記載のマイクロチップにおいて、

前記生体高分子の固定が、エレクトロスプレイ・デポジション法によって行われることを特徴とするマイクロチップ。

【請求項 4】 請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載のマイクロチップにおいて、

前記の供給流路及び回収流路は、2 次元または 3 次元的に形成されていることを特徴とするマイクロチップ。

【請求項 5】 請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載のマイクロチップにおいて、前記供給流路または供給用開口が、前記試料の供給及び流量を制御する供給手段を具え、

前記回収流路または回収用開口が、前記反応場を通過した試料を回収する回収手段を具える、ことを特徴とするマイクロチップ。

【請求項 6】 請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載のマイクロチップにおいて、

前記反応系が、

前記供給用開口側では 1 つになっており、前記反応場側で分岐される供給流路と、

この分岐された供給流路の各々に 1 つずつ連結される複数の経路を有する反応場と、

これらの経路の各々に 1 つずつ連結される複数の回収流路と、

これらの回収流路の各々を 1 つずつ外部と連通させる複数の回収用開口と、を有することを特徴とするマイクロチップ。

【請求項 7】 請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載のマイクロチップにおいて、

前記反応系が、

前記供給用開口側では 1 つになっており、前記反応場側で分岐される供給流路と、

この分岐された供給流路の各々に 1 つずつ連結される複

数の経路を有する反応場と、

前記反応場側で分岐しており、これらの経路の各々に 1 つずつ連結され、回収用開口側で 1 つに結合されているの回収流路と、を有することを特徴とするマイクロチップ。

【請求項 8】 請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載のマイクロチップにおいて、

前記反応系が、

複数の供給流路と、

これらの供給流路の各々を 1 つずつ外部と連通させる複数の供給用開口と、

前記供給流路の各々に 1 つずつ連結される複数の経路を有する反応場と、

これらの経路の各々に 1 つずつ連結される複数の回収流路と、

これらの回収流路の各々を 1 つずつ外部と連通させる複数の回収用開口と、を有することを特徴とするマイクロチップ。

【請求項 9】 請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載のマイクロチップにおいて、

前記反応系が、

複数の供給流路と、

これらの供給流路の各々を 1 つずつ外部と連通させる複数の供給用開口と、

前記供給流路の各々に 1 つずつ連結される複数の経路を有する反応場と、

前記反応場側で分岐しており、これらの経路の各々に 1 つずつ連結され、回収用開口側で 1 つに結合されているの回収流路と、を有することを特徴とするマイクロチップ。

【請求項 10】 請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載のマイクロチップにおいて、

前記反応系を 1 cm^2 に 10 ケ以上含む事を特徴とするマイクロチップ。

【請求項 11】 請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載のマイクロチップにおいて、

前記反応系を 1 cm^2 に 100 ケ以上含む事を特徴とするマイクロチップ。

【請求項 12】 請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載のマイクロチップにおいて、

前記反応系を 1 cm^2 に 1000 ケ以上含む事を特徴とするマイクロチップ。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【発明の属する技術分野】 本発明は蛋白質・核酸 (DNA) などの生体高分子等からなるマイクロチップに関するものである。更に詳細には、本発明はこのようなマイクロチップを用いた反応系を複数有するマイクロリアクタに関するものである。

【0002】

【従来の技術】ヒトゲノム研究の進展により、既にヒトゲノムの配列の解読は完了されている。しかし、ゲノム配列の解読は生命科学の極めて重要な成果ではあるが、これは更に大きな課題の始まりに過ぎない。既に基礎・応用研究の重点は、個々の遺伝子の機能、つまりはその遺伝子の生産する蛋白質の機能解明に移されている。又、個々の遺伝子発現機構の解明も同じ様に重要である。何れにしろ、このような研究の遂行のためには、多種類かつ微量の試料を同時に分析できる技術が必須である。

【0003】その目的を可能にする有力な技術として注目され急激に発展しているのが、マイクロアレイ（チップ）技術である。DNAのマイクロアレイ作製技術として既に、光リソグラフィ法・メカニカルスポッティング法・インクジェット法等が実用化されている（Trends in Biotechnology, 16, ページ301～306, 1998年）。また、同時に多数の蛋白質とリガンドとの結合の検出を達成しようとする方法も開発されつつある。質量分析法と組み合わせたチップ（Mass Spectrometry Reviews, 16, ページ1～23, 1997年）、Acrylamid Gel Pad法（Anal. Biochem., 278, ページ123～131, 2000年）、polyvinyliden difluoride膜法（Anal. Biochem., 270, ページ103～111, 1999年）、two-hybrid assay法（Nature, 403, ページ623～627, 2000年）等である。また、DNA・蛋白質のどちらにも適用できる方法として、エレクトロスプレィ・デポジション法（Anal. Chem. 71, ページ3110～3117, 1999年）が開示されている。一方、微量試料を用いて種々の化学反応をマイクロチップ上で行う技術も種々の目的で研究され、“lab-on-chip”, “integrated-chip” などと呼ばれており、既に一部の技術は実用段階に入っている（ファルマシア36, ページ34～38, 2000年；化学 54 (10) 14-19, 1999年；など）。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】遺伝子の発現状況（mRNAの生産量）を知るためには、蛍光物質などの標識化合物を用いハイブリダイゼーションを検出する必要がある。これにより、DNAマイクロチップ上で結合の検出と結合物質の同定を同時に行うことができる。また、蛋白質の場合も、目的とする蛋白質やDNA或いはそれに結合するリガンドの両方が既知でありこれらへの抗体が利用できる場合には、酵素標識免疫法や蛍光免疫法などの通常の方法で、蛋白質マイクロチップ上で目的物質の検出と同定を同時に行うことができる。

【0005】しかし、蛋白質とそれへ結合する化合物のどちらか或いは両方の機能や構造が未知の場合、結合の検出と結合した物質の同定には、別々の手段が必要である。結合した物質を同定するためには、マイクロチップ上で結合を検出した後この化合物を回収し種々の分析を行う必要がある。DNAマイクロチップも、遺伝子発現

調節因子などの解明を目的とする場合には、同様なプロセスが必要となる。

【0006】従って、本発明の目的は、多数の蛋白質やDNAと他の化合物の結合の検出をマイクロチップ上で行ったり、結合した化合物を回収しその同定を行えるような構造を持つ生体高分子マイクロチップを提供することである。

【0007】また、本発明の別の目的は、一連の酵素群を相互に連結された各反応場に固定する事により、ある出発化合物からある特定の化合物を連続反応により生成させる、マイクロリアクタを提供する事である。環境汚染・気候温暖化の防止や石化資源の枯渇を考慮し、従来の石油などを原料とする有機合成法から生化学法への変換が重要な課題になりつつある。この際、反応の最適条件の検索やスクリーニング段階の試料の調製等のために、マイクロチップ上での酵素反応系を確立する事は非常に重要である。

【0008】更に、本発明の他の目的は、微量な生体高分子などを精製するシステムを提供する事である。生体試料から蛋白質などの各種化合物を分離精製する時、扱える試料の量は通常極めて微量である。このような分離精製は通常、電気泳動や種々のクロマトグラフィーによって行われる。これらの技術のうち、電気泳動は既に極微量の試料でも扱える方法が実用化されている。ところが、極微量の試料を処理できるクロマトグラフィ技術は未だ開発されていない。分離精製技術は化合物を扱うために必須であるため、極微量の試料を処理できるクロマトグラフィ技術が実用化されれば、その意義は大きい。全ての実験プロセスが非常にマイクロ化され、設備・時間・費用・手間などが大幅に節約できる。

【0009】上述のような目的を達成するためには、先ず蛋白質やDNAなどの生体高分子や各種有機化合物等を基板上にそれらの機能を損なう事なく確実に再現性高く固定化することが必須である。また、その固定化された構造体の形状・大きさ・数・密度も必要に応じ、可能な限り変えることが出来ることが望ましい。PCT国際公開WO98/58745に記述されているように、エレクトロスプレィ・デポジション法はこれらの要件を満たしている。従って、既知の蛋白質・DNAとそのリガンド間の結合の検出と結合化合物の同定は、これらへの抗体を作製し酵素標識免疫法や蛍光免疫法により、エレクトロスプレィ・デポジション（静電噴霧堆積）法で作製したマイクロチップ上で同時に行える。

【0010】一方、今後非常に重要になるのが、機能不明の蛋白質の解明をすすめることである。遺伝子レベルである遺伝子が生体内である役割をはたしていると推定されても、それだけでは十分ではない。あくまでも、その遺伝子によりコードされている蛋白質の機能を明らかにすることが必要である。その為に、種々のアプローチが提案されている。例えば、NMR（核磁気共鳴装置）

により活性中心などの部分構造を明らかにし、既知の蛋白質との類似性に基づきその機能を推定する、という方法がある。しかし、生体内の全て反応は蛋白質により実行され、その反応はリガンドとの結合により開始されるという事実を考慮すれば、先ず機能不明の蛋白質と結合する物質を見つけ、次いで結合した化合物の構造を明らかにしていくことが、機能不明の蛋白質の機能解明のためには最も重要かつ直接的方法であることはいうまでもない。

【0011】そのために、先ず、エレクトロスプレー・デポジション法で固定された蛋白質マイクロチップ上で、ある蛋白質と試験された化合物が結合したかどうかを検出する。この検出は、蛋白質と化合物の組み合わせにより、適宜最適の方法を選択する。結合が確認された化合物があれば、この化合物を蛋白質から解離・回収し、種々の分析法によりその構造を決定する。このような機能を達成するマイクロチップ（即ちマイクロリアクタ）を開示するのが本発明の目的である。また、マイクロリアクタ作製のためには、必要な酵素群を所定の位置に固定し相互に連結すればよい。更に、微量精製のためには、目的化合物と特異的に結合する物質、或いはその他通常の各種クロマトグラフィに用いられる物質を固定化することにより、異なったタイプのクロマトグラフィが作製できる。この時、固定化される構造体の形状も目的に応じ適宜選択できる。ある場合には、流路全体に固定したり、或いはエレクトロスプレー・デポジションの条件を変えることにより多孔性を持たせることも可能である。

【0012】

【課題を解決するための手段】本発明によるマイクロチップは、生体高分子をスポット状またはストリップ状に固定させた反応場と、この反応場に連結され、反応場へ試料を供給する供給流路と、前記反応場と連結し、反応場の少なくとも一部を通過した試料を回収する回収流路と、を有する反応系を形成したブロックを具えることを特徴とするものである。本構成によれば、微量な生体高分子及び試料を用いて、生体高分子と試料との結合の検出をマイクロチップ上で行ったり、結合した化合物を回収しその同定を行うことができる。

【0013】また、本発明によるマイクロチップは、前記ブロックを、平坦な表面を互いに接合させた第1及び第2の基板を以って構成し、前記反応場、供給流路及び回収流路をこれらの基板の接合面に形成し、前記供給流路および回収流路を外部へ連通させる供給用開口及び回収用開口を形成したことを特徴とするものである。本構成によれば、例えば、微細流路となる凹部を加工した第2プレートと、生体高分子を固定させた第1の基板とを密着させるという簡便な製造工程でマイクロチップを容易に作製できる。

【0014】また、本発明によるマイクロチップは、請

求項1または2に記載のマイクロチップにおいて、前記生体高分子の固定が、エレクトロスプレー・デポジション法によって行われることを特徴とするものである。エレクトロスプレー・デポジション法によれば、生体高分子の生物学的機能を損なわずにスポットを作製することができる。

【0015】また、本発明によるマイクロチップは、前記の供給流路及び回収流路は、2次元または3次元に形成されていることを特徴とするものである。本構成によれば、3次元に流路を構成することにより個別の生体高分子スポットにて反応をした液体を個別に回収する事も可能である。また、1入力多出力、多入力1出力、多入力多出力という反応系を容易に作製することができる。即ち、スポット（反応場）に2次元（平面）に試料を供給する場合はスポットの配置に余裕があれば対応できるが、平面にアレイ状に密に配置されたスポットには、各流路を設ける場所が不足することとなる。そこで、3次元（立体）に、例えば第1の基板や第2の基板に貫通部を設けて、上方或いは下方から試料を供給したり反応物を回収したりするようにすれば、密なスポット配置であっても容易に各流路を配置することができるようになる。

【0016】また、本発明によるマイクロチップは、前記供給流路または供給用開口が、前記試料の供給及び流量を制御する供給手段を具え、前記回収流路または回収用開口が、前記反応場を通過した試料を回収する回収手段を具える、ことを特徴とするものである。本構成の制御手段によれば、反応の特性により、試料の流量を調節できる。また、回収手段によって、反応物を容易に回収できる。

【0017】また、本発明によるマイクロチップは、前記反応系が、前記供給用開口側では1つになっており、前記反応場側で分岐される供給流路と、この分岐された供給流路の各々に1つずつ連結される複数の経路を有する反応場と、これらの経路の各々に1つずつ連結される複数の回収流路と、これらの回収流路の各々を1つずつ外部と連通させる複数の回収用開口と、を有することを特徴とするものである。

【0018】また、本発明によるマイクロチップは、前記反応系が、前記供給用開口側では1つになっており、前記反応場側で分岐される供給流路と、この分岐された供給流路の各々に1つずつ連結される複数の経路を有する反応場と、前記反応場側で分岐しており、これらの経路の各々に1つずつ連結され、回収用開口側で1つに結合されているの回収流路と、を有することを特徴とするものである。

【0019】また、本発明によるマイクロチップは、前記反応系が、複数の供給流路と、これらの供給流路の各々を1つずつ外部と連通させる複数の供給用開口と、前記供給流路の各々に1つずつ連結される複数の経路を有

する反応場と、これらの経路の各々に1つずつ連結される複数の回収流路と、これらの回収流路の各々を1つずつ外部と連通させる複数の回収用開口と、を有することを特徴とするものである。

【0020】また、本発明によるマイクロチップは、前記反応系が、複数の供給流路と、これらの供給流路の各々を1つずつ外部と連通させる複数の供給用開口と、前記供給流路の各々に1つずつ連結される複数の経路を有する反応場と、前記反応場側で分岐しており、これらの経路の各々に1つずつ連結され、回収用開口側で1つに結合されているの回収流路と、を有することを特徴とするものである。

【0021】上述したように、1入力多出力、1入力多反応経路1出力、多入力1出力、多入力多出力のように多様な反応系を構成すれば、多様なスポットの配列や所望の反応に柔軟に対応可能となる。例えば、1入力多出力とすれば、各スポット毎に個別に反応物を回収することができるようになる。また、多入力多出力とすれば、1回の操作で多種類の試料を供給して、多数の反応経路を有する反応系を構成でき、各試料ごとに反応物を回収できる。

【0022】また、本発明においては、生体高分子の固定場所は任意である。例えば、第1の基板の表面にスポット状に固定させることもできる。或いは、反応場の内壁に全体に固定させることもでき、このような構成によれば、生体高分子と試料との接触面積を大きくし、反応効率を高めることができる。

【0023】また、本発明によるマイクロチップは、前記反応系を1cm²に10ヶ以上、100ヶ以上、或いは1000ヶ以上含む事を特徴とするものである。本構成によれば、反応系がマイクロ化されるため、微量サンプルで反応系を構成でき、また、1つのチップの小さな領域上で1回の操作で、何段階もの反応を行うことができるようになる。

【0024】

【発明の実施の形態】以下、添付の図面に基づき本発明の実施態様を詳細に説明する。本発明によるマイクロチップは、たんぱく質などの生体高分子材料あるいは有機高分子材料をエレクトロスプレー・デポジション法により固定化したスポット、それを支持する基板部分、さらにそこへ液体を供給する微細流路部分、及び反応物を回収する微細流路部分より構成される。

【0025】図1は、本発明によるマイクロチップの分解図であり、マイクロチップの基本的な構成例を示すものである。図中の基板1はプラスチック（PMMA、ポリカーボネート、ポリエチレン、フッ素系樹脂など）、ガラス（石英ガラス、光学ガラスなど）、セラミック（酸化アルミニウム、酸化ジルコニウム、窒化珪素、窒化アルミニウムなど）、あるいは金属により構成される。電気絶縁性が良好な基板の場合は表面に導電性の薄

膜（金、プラチナ、ITOなど）を付与することも可能である。

【0026】この第1の基板1（ガラス或いはプラスチック製）上にエレクトロスプレーデポジション（ESD）法により生体高分子のスポット2をアレイ状に形成する。これらのスポット2はAnal. Chem. 71のページ3110~3117（1999年）に公開されているマイクロアレイ作製の手法に従いESD法により形成され、その後架橋剤（グルタルアルデヒドなど）による処理によって固定化される。スポットを形成する高分子の材料としては、各種たんぱく質（酵素、抗体、膜蛋白など）、有機高分子材料（アクリル樹脂、セルロース、イオン交換樹脂、エポキシ樹脂）、色素、など架橋剤により重合させて固定化することが可能な機能性材料ならほとんどのものが使用可能である。

【0027】第2の基板3の片面には凹部4を設けてあり、第1の基板1のスポット2形成側と第2の基板3の凹部4側とを接合させることにより、閉じた微細流路及び反応場を形成し、反応すべき液体が適切に供給されるようにするものである。第2の基板3の凹部4の端部にはそれぞれ貫通部を設けてあり、それぞれ供給用開口5と回収用開口6として使用する。なお、供給用開口5から流入した液体は、微細流路に流れ、この流路は枝別れしており、液体がすべてのスポット部分へ並列的に均等に流れ、スポット部分を通過した後、最終的には1つの流路として集束し、回収用開口6から排出するように設計されている。即ち、1入力多出力の反応系を形成するものである。

【0028】次に、高分子スポットを固定させた基板1の構造について詳細に説明する。図2は、基板1上に形成された生体高分子のスポット2の構成を示したものである。スポット2は直径10~数100ミクロン程度の大きさに形成され、その厚さは1~50ミクロン程度である。それぞれのスポットの間隔はその直径の1~10倍程度となっている。スポットの個数は数個から数万個程度までの範囲で可能でありそれぞれのスポットがすべて異なる生体高分子あるいは有機高分子から構成されても良いし、各列ごとに同じ種類の高分子を固定することも可能である。もちろん、すべてのスポットを同じ高分子で構成することも可能である。図ではスポットの形状は円形となっているが、長方形、正方形その他の形状のスポットを形成することも可能である。

【0029】次に、微細流路を形成させる凹部4を設けた第2の基板3の構造について詳細に説明する。図3は、1入力1出力を持つ微細流路の模式図である。反応液は供給用開口5に接続されたポンプ、シリンジあるいはピペットによって注入され、流体分配回路7にて均等に分配され各反応流路（反応場）8に流入する。反応流路8は、生体高分子スポット（図示せず）が配置されるように形成されており、生体高分子と流体との反応によ

り目的物質の捕捉、反応、分析、検出が行われる。反応流路 8 を出た液体は集合回路 9 を通り回収用開口 6 へと導かれる。回収用開口 6 に接続されたチューブあるいはポンプにより液体が排出・回収される。

【0030】図 4 は、第 1 の基板 1 に第 2 の基板 3 を装着したマイクロチップの断面構造を示すものである。基板 1 上にエレクトロスプレー法により固定化された生体高分子スポット 2 はそれぞれ第 1 の基板 1 と第 2 の基板 3 の凹部 4 とにより形成される微細流路構造体の溝によって隔てられており、スポット 2 上を液体が流れるようになっている。

【0031】次に、微細流路構造体の作製方法、即ち第 2 の基板 3 上に凹部 4 を作製する方法を説明する。第 2 の基板 3 は、プラスチック（PMMA、ポリカーボネート、ポリプロピレン、ポリエチレンなど）、ガラス（光学ガラス、石英ガラス、サファイアガラスなど）、セラミックス（アルミナ、ジルコニア、窒化珪素など）あるいは金属材料により構成される。微細溝状の凹部 4 を直接形成する方法としては、微細切削工具（エンドミル、バイトなど）により切削加工にて溝部分を削り取り形成する方法、フォトレジストによるマスクを形成し化学的エッチングによって形成する方法、フォトレジストによってマスクを形成し、アブレイシブジェットによって形成する方法、放電加工により凹部 4 を形成する方法などが可能である。また、量産性を高める方法としては、前記の直接微細溝を形成する手法を用いて型を形成し、これを用いてプラスチックによる射出成形を行う方法、セラミックスあるいは金属スラリーを射出成形しその後焼成する方法などが可能である。また、型材料としてタングステンカーバイドなどの高融点材料を使用することでガラス材料を高温にてプレスモールドし凹部 4 を形成することも可能である。

【0032】次に、第 1 の基板 1 と微細流路構造体である第 2 の基板 3 の接合について説明する。微細流路構造体である第 2 の基板 3 と生体高分子スポットを支持する第 1 の基板 1 との接合は、接着剤等を薄く塗布して行うことが一般的であるが、これ以外にも両者の平面度をきわめて高くすることにより接着剤を使用せずに接合する方法（オプティカルコンタクト法）、化学的に表面を活性化して接合する方法、温度を上昇させて接合する方法（拡散接合法など）、超音波振動を加えて接合する方法、界面にレーザー光などのエネルギービームを収束させて行う方法などにより接合しても良い。

【0033】図 5 は、1 入力多出力（及び並列反応場）の微細流路の模式図である。反応流体は注入口 10 よりポンプなどにより注入され流体分配流路部 11 により均等に分配され反応流路 12 に流入する。流入した液体は反応流路 12 内に存在する生体高分子チップ上を通過し、回収流路 13 を通りそれぞれ独立した回収口 14 へ到達する。それぞれの回収用開口 14 から、ポンプある

いはピペットなどにより反応後の液体を回収する。

【0034】図 6 は、逐次反応系の微細流路の模式図である。供給用開口 10 から試料となる液体を注入し、流路の途中に複数個の高分子スポットが配置されており微細流路により液体がこれらのスポット上（即ち反応流路 12）を順次通過し、回収用開口 14 より回収される。この場合高分子スポットは必ずしも円形である必要はなく、図のように長方形とする事で大きな反応面積を得ることができる。反応液は注入口 10 よりポンプあるいはピペットにより供給され、反応流路 12 を通り排出口 14 より回収される。反応流路 12 を形成する流路を図 6 のように蛇行させることで狭い面積のシステム上で多数のスポットと効率よく反応させることが可能である。

【0035】図 7 は、エレクトロスプレー法で固定化された高分子スポットにより形成されたマイクロカラムの模式図及び A-A' 断面図である。これは、図 1 に示したマイクロチップシステムと同様に微細流路を構成するが、第 1 の基板 15 自体に微細流路となる凹部 16 を形成させてあり、反応面積を広くするため、エレクトロスプレー法により微細流路内に高分子の皮膜 17 を形成している。そして、この第 1 の基板 15 に平坦な第 2 の基板 18 を重ね合わせることで、微細流路を形成させたものである。さらに、第 1 の基板 15 の凹部 16 部分は壁が傾斜しておりエレクトロスプレーにより高分子皮膜が付着しやすくなっている。これにより流路内で液体が高分子皮膜と接触する面積を増大させることができる。さらに、反応流路 19 は微細流路が網目状に配置されており反応面積をきわめて大きくとることが可能となっている。高分子材料としては抗体や protein-A などのアフニティクロマトグラフに使われる特異的吸着能を持つタンパク質、有機高分子材料が使用可能である。反応部の網目状構造は図示以外にも様々なパターンが使用可能である。このように図 7 では高分子皮膜を固定化した凹部 16 を持つ第 1 の基板 15 と、高分子スポットを持たない平坦な第 2 の基板 18 とを接合しているが、この高分子皮膜を固定化した凹部 16 を持つ基板 15 同士を接合する事で反応面積をより大きくすることも可能である。

【0036】3 次元的に流路を構成することにより個別の生体高分子スポットにて反応をした液体を個別に回収する事も可能である。図 8 は、基板を含めて 5 層構造からなる 3 次元流路を持つマイクロチップシステムの構成例を示すものである。基板である第 1 層 21、第 2 層 22、第 3 層 23、第 4 層 24、第 5 層 25 を順次重ねたものである。第 1 層 21 には、生体高分子のスポット 21A を固定してある。第 2 層 22 は、各スポットに対応する位置に貫通部が設けてあり、この部分が反応流路（場）22A として機能する。反応流体は第 5 層 25 の左方の流入口 25A より流入し、第 4 層 24 の分配流路 24A を通して各高分子スポット上方の第 3 層 23 の流

体供給用微細穴23Aに達する。その後第2層22の反応流路22Aに流入し第1層21に形成された高分子スポット21Aの上方を通過し反応が行われる。反応の終わった液体は再び第3層23の反応物回収用微細穴および第4層24の反応物回収用微細穴24Bを通り、第5層25の回収口25Bに到達する。回収口25Bで液体はピペットあるいはポンプにより個別に回収される。

【0037】なお、上記の実施態様で挙げた実施例は例示に過ぎず、本発明の範囲には、幾多の変形、変更例が含まれることに留意されたい。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明によるマイクロチップの分解図である。

【図2】 基板1上に形成された生体高分子のスポット2の構成を示す図である。

【図3】 1入力1出力を持つ微細流路の模式図である。

【図4】 基板1にプレート3を装着したマイクロチップの断面構造を示す図である。

【図5】 1入力多出力の微細流路の模式図である。

【図6】 逐次反応系の微細流路の模式図である。

【図7】 エレクトロスプレー法で固定化された高分子スポットにより形成されたマイクロカラムの模式図及びA-A'断面図である。

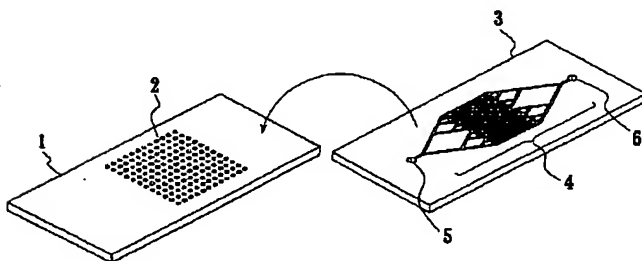
【図8】 基板も含め5層構造からなる3次元流路を持つマイクロチップシステムの構成例を示す図である。

【符号の説明】

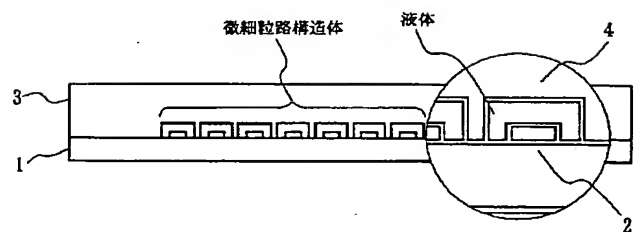
- 1 第1の基板
- 2 スポット
- 3 第2の基板

- 4 凹部
- 5 供給用開口
- 6 回収用開口
- 7 流体分配流路
- 8 反応流路（反応場）
- 9 集合流路
- 10 供給用開口
- 11 流体分配流路部
- 12 反応流路
- 13 回収流路
- 14 回収用開口
- 15 第1の基板
- 16 凹部16
- 17 高分子の皮膜
- 18 第2の基板
- 19 反応流路
- 21 第1層
- 21A スポット
- 22 第2層
- 22A 反応流路（場）
- 23 第3層
- 23A 流体供給用微細穴
- 23B 反応物回収用微細穴
- 24 第4層
- 24A 分配流路
- 24B 反応物回収用微細穴
- 25 第5層
- 25A 流入口
- 25B 回収口

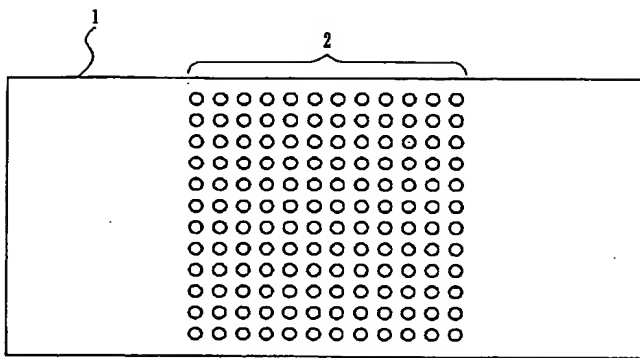
【図1】



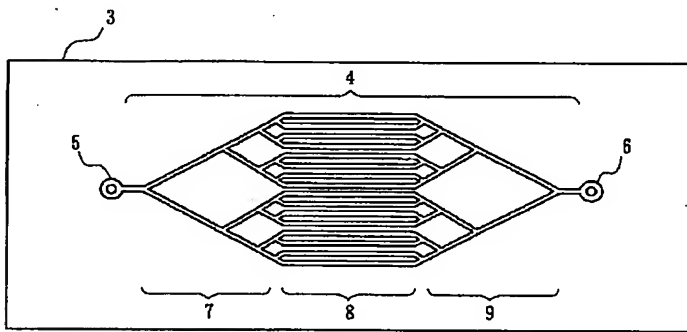
【図4】



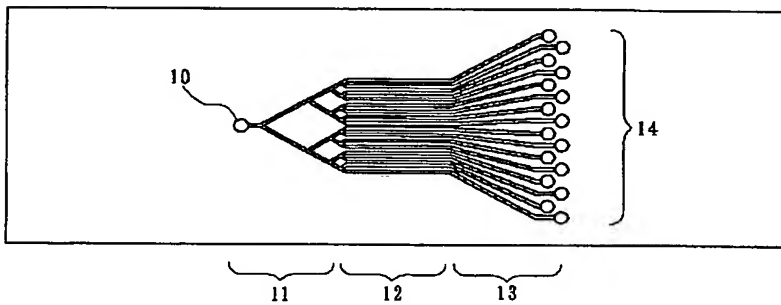
【図 2】



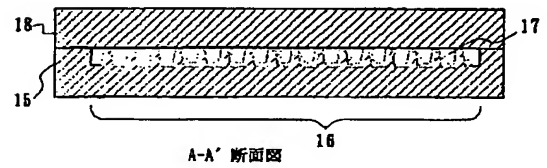
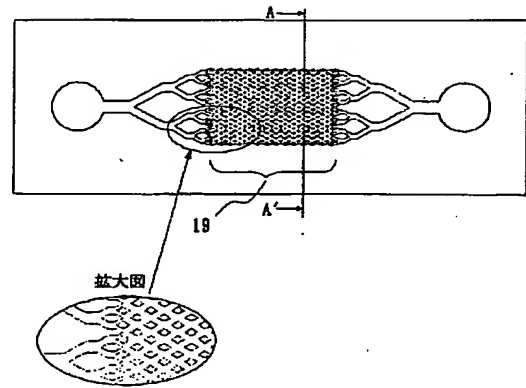
【図 3】



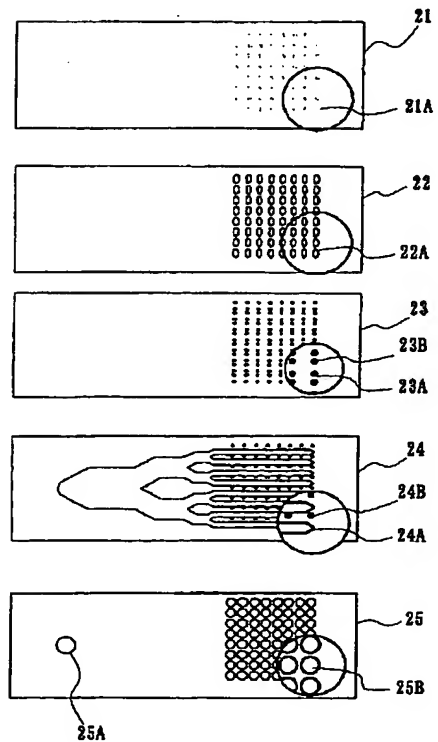
【図 5】



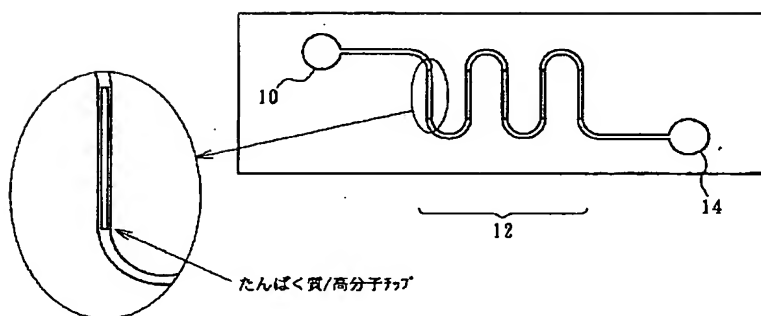
【図 7】



【図 8】



【図 6】



フロントページの続き

(72) 発明者 井上 浩三
東京都渋谷区広尾 1-11-5-1403 エ
ス・ティ・リサーチ株式会社内

Fターム(参考) 2G058 AA09 DA07